

L'ÉTUDE CLINIQUE DU MOIS

JUPITER : diminution par la rosuvastatine des accidents cardio-vasculaires et de la mortalité chez des sujets sains normolipémiques avec C-réactive protéine accrue

A.J. SCHEEN (1)

RÉSUMÉ : Un taux élevé de C-réactive protéine hautement sensible (hs-CRP) est un marqueur indépendant de risque cardio-vasculaire susceptible d'être abaissé par un traitement par statine. L'étude JUPITER est un essai clinique contrôlé comparant les effets de la rosuvastatine 20 mg (n = 8901) et d'un placebo (n = 8901) chez des personnes apparemment saines, sans hyperlipidémie (LDL < 130 mg/dl; médiane 108 mg/dl), mais avec un taux modérément élevé de hs-CRP (> 2 mg/l; médiane de 4,25 mg/l). La rosuvastatine réduit, en moyenne, le taux de LDL de 50 % (l'abaissant à une médiane de 55 mg/dl) et celui de hs-CRP de 37 %. L'étude, qui devait durer 5 ans, a été interrompue prématurément après seulement 1,9 années en raison de l'évidence en faveur du groupe rosuvastatine. En effet, on observe, par rapport au groupe placebo, une réduction significative du risque relatif de survenue du critère composite principal de 44 %, des infarctus du myocarde de 54 %, des accidents vasculaires cérébraux (AVC) de 48 %, des revascularisations ou hospitalisations pour angor instable de 47 %, des événements cardio-vasculaires majeurs (infarctus, AVC et décès) de 47 % et des décès de toutes causes de 20 %. La protection cardio-vasculaire a été observée de façon consistante dans tous les sous-groupes étudiés. Le seul effet indésirable notifié, par ailleurs inattendu, a été un nombre plus élevé de nouveaux cas de diabète rapportés par les médecins investigateurs dans le groupe rosuvastatine par comparaison au groupe placebo. Cette étude démontre que la rosuvastatine 20 mg réduit l'incidence des événements cardio-vasculaires, y compris la mortalité totale, chez des sujets sains, normolipidémiques, mais avec un taux de hs-CRP modérément accru. Elle ne permet cependant pas de distinguer la part de la protection qui revient à l'abaissement spectaculaire de la cholestérolémie de celle attribuable à la diminution du taux de hs-CRP *stricto sensu*.

MOTS-CLÉS : Athérosclérose - Cholestérol - C-réactive protéine - Inflammation - Maladie coronarienne - Prévention cardio-vasculaire - Rosuvastatine

INTRODUCTION

L'hypercholestérolémie, plus spécifiquement l'élévation du taux de cholestérol LDL, est considérée comme un facteur majeur de risque cardio-vasculaire, en particulier coronarien (1). La classe des statines est, sans doute, la classe pharmacologique qui a apporté le plus de preuves sous-tendant une protection cardio-vasculaire, à la fois coronarienne et cérébro-vascu-

JUPITER : REDUCTION BY ROSUVASTATIN OF CARDIOVASCULAR EVENTS AND MORTALITY IN HEALTHY SUBJECTS WITHOUT HYPERLIPIDAEMIA BUT WITH ELEVATED C-REACTIVE PROTEIN

SUMMARY : High levels of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) are an independent cardiovascular marker, which may be reduced by statin therapy. JUPITER is a randomised clinical trial that compares the effects of rosuvastatin 20 mg (n = 8901) and placebo (n = 8901) in apparently healthy individuals, without hyperlipidaemia (LDL < 130 mg/dl ; median 108 mg/dl), but with moderately elevated hs-CRP levels (> 2 mg/l ; median 4.25 mg/l). Rosuvastatin reduced LDL cholesterol by 50 % (to a median of 55 mg/dl) and hs-CRP by 37 %. The trial, which should last 5 years, was stopped after a median follow-up of 1.9 years because of an imbalance in favour of the rosuvastatin group. Indeed, when compared to placebo, rosuvastatin was associated with a relative risk reduction in the composite primary end point of 44 %, in myocardial infarction of 54 %, in stroke of 48 %, in revascularization procedures or hospitalisations for unstable angina of 47 %, in major cardiovascular events (myocardial infarction, stroke and death) of 47 % and in deaths from any cause of 20 %. Consistent effects were observed in all subgroups evaluated. The only adverse event was a higher incidence of physician-reported diabetes in the rosuvastatin group compared to the placebo group. This study demonstrates that rosuvastatin 20 mg reduces the incidence of cardiovascular events, including total mortality, in apparently healthy persons without hyperlipidaemia, but with elevated hs-CRP. However, the design of the trial does not allow discriminating which part of the favourable effect results from the drastic reduction in LDL cholesterol and which part results from the reduction in hs-CRP *stricto sensu*.

KEYWORDS : Atherosclerosis - Cardiovascular prevention - Cholesterol - Coronary artery disease - C-reactive protein - Inflammation - Rosuvastatin

laire (2). Cette démonstration a été fournie dans diverses populations, d'abord chez des patients à très haut risque en raison d'antécédents coronariens et d'une hypercholestérolémie importante, puis chez des patients avec un risque de moins en moins important, en raison de l'absence de coronaropathie connue et/ou d'hypercholestérolémie franche (3). Des études comparatives directes récentes ont démontré l'intérêt d'utiliser de fortes doses de statines pour abaisser le plus bas possible les concentrations de cholestérol total et LDL et de diminuer ainsi davantage l'incidence des événements mortels et non mortels, en particulier, chez le patient coronarien (4). A côté de leur effet hypocholestérolémiant particulièrement remarquable, les statines exercent

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, Département de Médecine, CHU de Liège.

des effets pléiotropes (3), dont des effets anti-inflammatoires ainsi qu'en témoigne la diminution des taux de C-réactive protéine hautement sensible (hs-CRP) objectivée dans de nombreux essais cliniques (5). La hs-CRP est considérée maintenant comme un marqueur de risque indépendant de maladie cardio-vasculaire (6), même si les indications précises de son dosage et de son utilisation en pratique clinique font encore l'objet de controverses (7).

La rosuvastatine (Crestor®), dernière statine commercialisée, est la plus puissante, mg pour mg, pour réduire le taux de cholestérol LDL, avec un effet dose-réponse de 10 à 40 mg par jour (8, 9). Elle fait l'objet d'un vaste programme d'investigation clinique, appelé GALAXY (10). Nous avons déjà commenté dans la revue les résultats de régression de l'athérome coronarien avec la dose de 40 mg de rosuvastatine dans l'étude ASTEROID (11). Nous rapportons maintenant les résultats de l'étude JUPITER publiée le 20 novembre dans le *New England Journal of Medicine* (12).

ETUDE JUPITER

L'étude JUPITER a inclus 1.315 sites répartis dans 26 pays. Le rationnel de l'étude et le protocole de ce vaste essai clinique contrôlé ont déjà fait l'objet d'une publication détaillée (13). Les 17.802 sujets inclus dans l'étude devaient répondre aux caractéristiques suivantes : hommes âgés d'au moins 50 ans ou femmes âgées d'au moins 60 ans, sans histoire de maladies cardio-vasculaires, avec un taux de cholestérol LDL inférieur à 130 mg/dl et un taux de CRP ultrasensible égal ou supérieur à 2 mg/l. Les patients sous hypolipidémiants, les femmes ménopausées sous hormonothérapie de remplacement et les personnes diabétiques étaient exclues de l'étude. Il en fut de même pour les individus avec une maladie inflammatoire connue ou prenant des médicaments susceptibles d'interférer avec les marqueurs de l'inflammation. La population avait un âge médian de 66 années, comprenait 38% de femmes, 71% de sujets de race blanche, avec un indice de masse corporelle médian de 28,3 kg/m², une prévalence de syndrome métabolique de 41%, un taux de tabagisme actif de 16% et une pression artérielle médiane de 134/80 mm Hg (14).

Le traitement par rosuvastatine a permis d'abaisser le taux de cholestérol LDL de 108 à 54 mg/dl (- 50%, $p < 0,00001$) et celui de hs-CRP de 4,2 à 2,2 mg/l (- 37%, $p < 0,00001$), alors que les diminutions correspondantes observées dans le groupe placebo étaient absentes pour le LDL

cholestérol et beaucoup plus faibles pour la hs-CRP (de 4,3 à 3,5 mg/l).

L'étude a été interrompue après un suivi médian de 1,9 années (alors qu'elle devait initialement durer 5 années), suite aux recommandations du comité indépendant de surveillance impressionné par la différence en termes de nombre d'événements entre les deux groupes. Tous les événements inclus dans le critère d'évaluation primaire de l'étude ont été validés par un comité d'experts indépendants. Ce critère composite combinait les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux (AVC), les revascularisations artérielles, les hospitalisations pour angor instable et les décès de cause cardio-vasculaire. Le tableau I résume les principaux résultats de l'étude en ce qui concerne l'incidence des événements cardio-vasculaires, y compris la mortalité, repris comme critères d'évaluation primaire et secondaires. Les auteurs ont calculé que le nombre de personnes à traiter par rosuvastatine pendant 2 ans pour prévenir un événement, quel qu'il soit, du critère composite primaire est de 95; cette valeur diminue à 31 si on extrapole l'évaluation après 4 ans et à 25 si on la projette à 5 ans. Une analyse par sous-groupes a permis de démontrer une protection comparable quels que soient le sexe, l'âge, l'ethnicité, les facteurs de risque cardio-vasculaire classiques et le score de risque de Framingham. Un effet similaire de prévention cardio-vasculaire (- 47%, IC 95% 8-56%, $p = 0,01$) a été observé chez les personnes avec un taux de CRP accru, mais sans aucun autre facteur de risque cardio-vasculaire (pas de tabagisme, pas d'excès de poids, pas de syndrome métabolique, un score de Framingham inférieur à 10%, un taux de cholestérol LDL < 100 mg/dl).

L'analyse des manifestations indésirables a révélé que le traitement par rosuvastatine 20 mg n'a pas été associé à un risque accru de perturbations des enzymes hépatiques ou des concentrations de créatinine phosphokinase (CPK), ni à des effets secondaires rénaux, ni à un excès de cancer. La seule différence observée entre les deux groupes a été une augmentation un peu plus marquée, mais significative ($p = 0,001$) du taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) dans le groupe rosuvastatine (de 5,7 à 5,9%) que dans le groupe placebo (de 5,7 à 5,8%). Par ailleurs, davantage de nouveaux cas de diabète ont été rapportés par les médecins investigateurs dans le groupe traité par rosuvastatine par comparaison au placebo (270 cas *versus* 216 cas, $p = 0,01$). Ces cas n'ont cependant pas fait l'objet d'une adjudication par le comité d'évaluation des critères de jugement primaire ou secondaires.

TABLEAU I. COMPARAISON DES PRINCIPAUX ÉVÉNEMENTS SURVENUS DANS LE GROUPE ROSUVASTATINE 20 MG (N = 8.901) ET DANS LE GROUPE PLACEBO (N = 8.901) DE L'ÉTUDE JUPITER. L'INCIDENCE EST EXPRIMÉE PAR LE NOMBRE D'ÉVÉNEMENTS PAR 100 SUJETS.ANNÉE

Critères d'évaluation	Rosuvastatine n (Incidence)*	Placebo n (incidence) *	Hasard ratio (IC 95%)	P
Primaire				
Événements coronaires majeurs (*)	142 (0,77)	251 (1,36)	0,56 (0,46-0,69)	0,00001
Secondaires				
Infarctus non mortels	22 (0,12)	62 (0,33)	0,35 (0,22-0,58)	0,00001
Tout infarctus du myocarde	31 (0,17)	68 (0,37)	0,46 (0,30-0,70)	0,0002
AVC	33 (0,18)	64 (0,34)	0,52 (0,34-0,79)	0,002
Infarctus/AVC/Décès CV	83 (0,45)	157 (0,85)	0,53 (0,40-0,69)	0,00001
Revascularisation artérielle	71 (0,38)	131 (0,71)	0,54 (0,41-0,72)	0,0001
Angor instable (hôpital)	16 (0,09)	27 (0,14)	0,59 (0,32-1,10)	0,09
Mortalité totale	198 (1,00)	247 (1,25)	0,80 (0,67-0,97)	0,02

(*) Critère combinant les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux (AVC), les revascularisations artérielles, les hospitalisations pour angor instable et les décès de cause cardio-vasculaires (CV)

DISCUSSION

Les statines sont recommandées de façon systématique chez les patients considérés à haut risque cardio-vasculaire en raison de l'existence d'une maladie vasculaire, d'un diabète sucré (notamment de type 2) et/ou d'une hypercholestérolémie avérée (3). Pourtant, de nombreux épisodes d'infarctus du myocarde et d'AVC, environ la moitié, surviennent chez des personnes qui présentent un taux de cholestérol LDL inférieur à celui qui est considéré comme seuil d'intervention par une statine dans les recommandations internationales. Il est donc intéressant d'essayer de trouver des marqueurs de risque simples dans ce groupe important d'individus de façon à pouvoir leur proposer, le cas échéant, une stratégie de prévention adéquate. L'étude JUPITER s'inscrit dans cet objectif en ciblant comme marqueur de risque un taux modérément élevé de hs-CRP. Ce paramètre est, en effet, considéré comme un marqueur indépendant de risque cardio-vasculaire (5-7).

La rosuvastatine est une statine puissante qui permet d'obtenir, aux doses de 20-40 mg par jour, des diminutions de 50% ou plus des concentrations de cholestérol LDL (8, 9), du même ordre de grandeur que celles rapportées avec l'atorvastatine 80 mg ou avec la combinaison d'une statine et d'ézétimibe (3). L'étude JUPITER démontre qu'une diminution assez comparable peut être obtenue avec une dose de 20 mg par jour dans une population sans hypercholestérolémie, ce qui a amené le taux de LDL à une valeur médiane de 54 mg/dl, la plus basse actuellement testée dans un essai clinique d'intervention. Dans l'étude ASTEROID, à la dose de 40 mg par jour chez des sujets coronariens, la concentration de LDL cholestérol avait baissé de

130 à 61 mg/dl; cette diminution était accompagnée d'une moindre progression, et même d'une régression, du volume de l'athérome coronaire évalué par la méthode d'ultrasons intra-coronaires (IVUS) (11). Rappelons que si l'étude JUPITER a été réalisée avec la dose de 20 mg et l'étude ASTEROID avec la dose de 40 mg, la posologie recommandée en clinique pour initier un traitement avec la rosuvastatine est de 10 mg par jour, en une prise préférentiellement vespérale. Cette dose de rosuvastatine s'est montrée remarquablement efficace chez la majorité des personnes qui en ont bénéficié, en prévention primaire ou secondaire (8, 9).

Dans JUPITER, la rosuvastatine 20 mg réduit tous les événements cardio-vasculaires majeurs en dépit du fait que les sujets inclus dans l'essai avaient un taux de cholestérol LDL en dessous de la valeur seuil (130 mg/dl) jusqu'à présent considérée pour l'instauration d'un traitement par statine en l'absence d'un risque très accru. C'est le cas chez des sujets sans maladie cardio-vasculaire avérée, sans diabète et avec un indice de risque coronarien selon Framingham < 20% à 10 ans (ou < 5% de mortalité cardio-vasculaire selon le SCORE européen) (12). Cette étude démontre que la seule mesure de la hs-CRP permet de dépister un groupe de patients qui bénéficient remarquablement du traitement par la rosuvastatine. Cependant, comme l'étude n'a pas inclus des sujets avec un taux de hs-CRP en dessous de 2 mg/l, on ne peut pas présager quel aurait pu être l'effet de la rosuvastatine dans ce groupe. On ne peut pas dire non plus quelle est la part de la protection qui revient à l'abaissement du taux de cholestérol LDL (par ailleurs remarquable) et celle qui revient à l'abaissement du taux de hs-CRP *per se*. Rappelons qu'il s'agit

d'une étude statine et non d'une étude testant spécifiquement la hs-CRP, comme le souligne l'éditorialiste (15). Quoi qu'il en soit, il est intéressant de noter que la rosuvastatine 20 mg réduit de 47% les événements cardio-vasculaires chez des sujets qui sont dépourvus de tout facteur de risque connu (mis à part la seule élévation de la hs-CRP). Il faut cependant rappeler que si la réduction du risque relatif reste très impressionnante, la réduction du risque absolu est moins importante si l'on s'intéresse à des sujets à faible risque, ce qui accroît le nombre de sujets à traiter pour éviter un événement cardio-vasculaire et donc, diminue la rentabilité (en termes de pharmaco-économie) de l'intervention thérapeutique (16). Selon l'éditorialiste (15), les résultats de l'étude JUPITER ne modifient pas les recommandations faites à ce jour pour la mesure de la hs-CRP, à savoir que ce dosage doit être réservé chez des sujets asymptomatiques avec un profil de risque intermédiaire, estimé en fonction des marqueurs classiques du risque cardio-vasculaire, chez lesquels la décision d'instaurer un traitement pharmacologique de prévention pourrait dépendre de la valeur de la hs-CRP mesurée (7). Par contre, au vu des résultats de JUPITER, l'intérêt du dosage de la hs-CRP dans cette population particulière est incontestablement renforcé.

L'étude JUPITER a été interrompue prématurément en raison d'une différence trop importante du devenir entre les deux groupes. Éthiquement, cette différence ne pouvait justifier de mener l'étude jusqu'à son terme sous peine de priver le groupe placebo d'un traitement potentiellement protecteur. Ainsi que nous l'avons discuté précédemment à propos des études ASCOT et CARDS avec l'atorvastatine 10 mg, l'arrêt prématuré d'un essai clinique est souvent un compromis entre éthique et statistique (17). L'interruption prématurée donne les résultats à la fin du suivi réel et non à la fin de la durée de traitement initialement prévue, et pour laquelle tous les calculs préalables de puissance statistique avaient été réalisés. Les effets finaux escomptés doivent être extrapolés, ce qui peut être problématique (18). Ainsi, la durée de l'étude peut influencer le nombre de sujets à traiter pour éviter un événement, comme discuté dans l'article et l'éditorial qui l'accompagne. Quoi qu'il en soit, dans le cas de l'étude JUPITER, les effets de protection sont observés quel que soit le critère d'évaluation cardio-vasculaire considéré, en ce compris la mortalité totale, ce qui enlève toute ambiguïté quant aux résultats obtenus, contrairement à ce qui a été rapporté parfois dans certaines autres études de prévention cardio-vasculaire (19).

Le profil de sécurité, notamment hépatique, musculaire et rénal, de la rosuvastatine 20 mg apparaît tout à fait rassurant. L'élévation, modeste, mais significative du taux d'HbA_{1c}, corroborée par le nombre plus élevé de nouveaux cas de diabète dans le groupe rosuvastatine par rapport au groupe placebo, est une observation inattendue. Les résultats des effets des statines sur le risque de diabète sont controversés dans la littérature (20, 21). En effet, dans l'étude WOSCOPS, moins de nouveaux cas de diabète ont été rapportés sous pravastatine 40 mg que sous placebo, alors que dans l'étude PROVE-IT TIMI avec l'atorvastatine 80 mg, une détérioration des paramètres du contrôle glycémique a été observée; il n'y a pas eu, à notre connaissance, de différences significatives rapportées dans les études avec la simvastatine (20, 21). Le mécanisme physiopathologique sous-jacent susceptible d'expliquer une détérioration de la tolérance au glucose sous statine n'apparaît pas clairement. Cette observation surprenante mérite certainement une analyse plus détaillée, d'autant plus que les cas de diabète n'ont pas été validés par un comité d'évaluation indépendant dans l'étude JUPITER.

CONCLUSION

L'étude JUPITER démontre qu'un traitement par rosuvastatine chez des hommes et des femmes apparemment sains, normolipidémiques mais avec un taux de CRP hautement sensible modérément accru, est capable de réduire, d'environ de moitié, la survenue d'accidents cardio-vasculaires majeurs et de 20% la mortalité totale. L'étude ne permet pas de dire si l'effet résulte de la réduction drastique du taux de cholestérol LDL (par ailleurs considéré comme «normal» au départ pour ces sujets *a priori* non à haut risque) et/ou de la diminution du taux de hs-CRP. Quoi qu'il en soit, ces résultats spectaculaires devraient influencer les prochaines recommandations de prévention des maladies cardio-vasculaires en ce qui concerne la population susceptible de bénéficier d'une statine (15). Par ailleurs, ils devraient inciter à poursuivre de nouvelles recherches visant à cibler l'inflammation pour réduire la morbi-mortalité cardiovasculaire (22).

BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ.— Le risque cardio-vasculaire lié à l'hypercholestérolémie : d'un continuum à la notion de normalité, de seuil d'intervention et d'objectif thérapeutique. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 17-21.

2. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. — Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment : prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, 2005, **366**, 1267-1278.
3. Scheen AJ, Radermecker R, De Flines J, Ducobu J. — Actualités thérapeutiques en lipidologie. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 324-328.
4. Scheen AJ. — Treating to New Targets : plaidoyer pour une valeur cible de cholestérol LDL égale ou inférieure à 75 mg/dl chez tout patient coronarien. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 264-267.
5. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. — Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med*, 2001, **344**, 1959-1965.
6. Pai JK, Pischon T, Ma J, et al. — Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med*, 2004, **351**, 2599-2610.
7. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. — Markers of inflammation and cardiovascular disease : application to clinical and public health practice : a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*, 2003, **107**, 499-511.
8. Carswell CI, Plosker GL, Jarvis B. — Rosuvastatin. *Drugs*, 2002, **62**, 2075-85.
9. Scheen AJ. — Rosuvastatine (Crestor®). *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 56-59.
10. Schuster H, Fox JC. — Investigating cardiovascular risk reduction – the Rosuvastatin GALAXY Programme. *Expert Opin Pharmacother*, 2004, **5**, 1187-1200.
11. Scheen AJ. — ASTEROID : régression de l'athérosclérose coronaire avec la rosuvastatine à une dose maximale de 40 mg par jour. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 267-272.
12. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. — Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*, 2008, **359**, 2195-2207.
13. Ridker PM. — Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein : rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation*, 2003, **108**, 2292-2297.
14. Ridker PM, Fonseca FAH, Genest J, et al. — Baseline characteristics of participants in the JUPITER trial, a randomized placebo-controlled primary prevention trial of statin therapy among patients with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein. *Am J Cardiol*, 2007, **100**, 1659-1664.
15. Hlatky MA. — Expanding the Orbit of primary prevention – Moving beyond Jupiter. *N Engl J Med*, 2008, **359**, 2280-2282.
16. Scheen AJ. — La mesure de l'efficacité thérapeutique, étape essentielle dans la médecine factuelle. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 206-210.
17. Scheen AJ. — Interruption prématurée des études ASCOT et CARDS de prévention cardio-vasculaire avec l'atorvastatine chez le sujet hypertendu ou diabétique : compromis entre éthique et statistique en médecine factuelle. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 585-590.
18. Bassler D, Montori VM, Briel M, et al. — Early stopping of randomized trials for overt efficacy is problematic. *J Clin Epidemiol*, 2008, **61**, 241-246.
19. Scheen AJ. — Comment j'explore ... les critères de jugement dans les essais cliniques : réflexion à propos d'études récentes de prévention cardio-vasculaire. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 260-266.
20. Sasaki J, Iwashita M, Kono S. — Statins : beneficial or adverse for glucose metabolism. *J Atheroscler Thromb*, 2006, **13**, 123-129.
21. Scheen AJ. — Pharmacological prevention of type 2 diabetes. In : *The Epidemiology of Diabetes Mellitus*. (Eds: J-M Ekoe, M Rewers, R Williams, P Zimmet), Wiley-Blackwell, London, UK, 2008, 449-474.
22. Ridker PM. — The time for cardiovascular inflammation reduction trials has arrived : how low to go for hsCRP ? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, **28**, 1222-1224.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU de Liège, Belgique.